AVERTISSEMENT: La Pharmacie tient en stock différents médicaments étrangers dont la notice d'information n'est pas forcément en français. Afin de faciliter l'utilisation de ces produits, nous mettons à disposition ci-après une notice à but d'information en français sans valeur légale. Les informations sont reproduites sans modifications de sources diverses et concernent soit le produit en stock, soit un produit similaire disponible sur le marché français.

Pour plus d'informations, veuillez consulter l'Assistance pharmaceutique au 31 080.

Produit HUG :	**TOXOGONIN ® amp 250mg = 1ml (1 x 5)**
DCI :	obidoxime
Code article :	4700
Provenance :	Allemagne
Produit similaire :	Toxogonin®
Source d'information :	Compendium (consulté 06.2013)

La pharmacie des HUG décline toute responsabilité en cas d'utilisation des informations disponibles sur son site internet hors des HUG

Toxogonin®

MERCK

OEMéd

Composition
Principe actif: chlorure d'obidoxime.

Excipient: eau pour préparations injectables.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité
1 ampoule (1 ml) contient 0,25 g de chlorure d'obidoxime.

Indications/Possibilités d'emploi
Antidote, substance contre les intoxications par des organophosphorés.

Posologie/Mode d'emploi
Dose initiale
Adultes: 250 mg (4 mg/kg de poids corporel) par injection i.v. lente en bolus.

Enfants: 4 à 8 mg/kg de poids corporel par injection i.v. lente. La première application devrait être faite le plus tôt possible. Le traitement est poursuivi à raison d'une perfusion continue de 750 mg/24 h; chez les enfants, à raison de 10 mg/kg de poids corporel/jour.

En alternative à la perfusion continue, un traitement intermittent peut être appliqué à raison de 4 à 8 mg/kg de poids corporel toutes les 2 à 4 heures.

Mode et durée d'application
L'administration de Toxogonin doit être précédée de mesures générales d'urgence et de premières administrations d'atropine! Les mesures mises en oeuvre durant le premier quart d'heure étant cruciales pour le pronostic du patient intoxiqué, **le traitement doit déjà être initié avant l'hospitalisation!** Les mesures suivantes doivent être mise en oeuvre le plus rapidement possible:

Mesures d'ordre général
Dans tous les cas: dégagement des voies respiratoires (intubation), aspiration des sécrétions et, éventuellement, respiration artificielle.

Aménagement immédiat d'un accès veineux, substitution volémique (succédanés du plasma).

En cas d'oedème pulmonaire (sécrétion bronchique abondante!): administrer immédiatement de l'atropine à dose élevée.

En cas d'intoxication par voie orale: effectuer immédiatement un lavage gastrique puis instiller du charbon actif, le cas échéant à plusieurs reprises. En cas de troubles de la conscience ou de perte de conscience, n'effectuer le lavage gastrique qu'après intubation.

En cas d'intoxication par voie cutanée: retirer les vêtements et laver complètement le corps avec une solution de bicarbonate de sodium ou du polyéthylène glycol.

Traitement par atropine
Administrer l'atropine le plus rapidement possible: 2 à 5 mg par voie intraveineuse, à répéter à intervalles de 5 à 15 min. jusqu'à l'apparition de signes nets d'atropinisation (contrôle de la sécheresse buccale ou de la quantité de sécrétion bronchique chez les patients intubés). En cas d'intoxications par des organophosphorés, la tolérance à l'atropine est très élevée. Chez les enfants: unidoses de 0,05 mg/kg.

Le traitement systématique par atropine doit déjà être initié avant le transport à l'hôpital. Il sert à lutter contre le risque d'arrêt cardiaque lors de bradycardie. L'administration d'atropine devrait être continuée jusqu'à l'apparition de signes de surdosage (peau brûlante et sèche, sécheresse buccale, légère tachycardie).

Traitement par Toxogonin
Remarque: l'utilisation de Toxogonin ne dispense en aucun cas de l'atropine!

Après les premières administrations d'atropine, le traitement antidote spécifique par Toxogonin débute d'abord par une injection intraveineuse lente en bolus: 1 ampoule de 250 mg (~4 mg/kg de poids corporel) chez les adultes et 4 à 8 mg/kg de poids corporel chez les enfants. Ce traitement est poursuivi en perfusion continue à raison de 750 mg/24 h (enfants: 10 mg/kg de poids corporel par jour) jusqu'à la réduction de la concentration d'organophosphorés en-dessous du seuil critique.

La première administration de Toxogonin devrait être effectuée si possible au plus tard 6 heures après l'intoxication (ceci ne s'applique pas à l'administration d'atropine).

Les expérimentations animales ayant montré un certain effet irritant en cas d'injection intra-artérielle de Toxogonin, il est particulièrement nécessaire d'effectuer l'injection intraveineuse dans la règle de l'art.

Toxogonin peut aussi être injecté par voie intramusculaire.

Si l'injection de Toxogonin lors d'une intoxication par un insecticide n'est pas rapidement suivie d'une nette amélioration, il ne s'agit très probablement pas d'une intoxication par des organophosphorés sensible à Toxogonin, ou il s'agit d'acétylcholinestérases déjà anciennes et impossibles à réactiver par Toxogonin. Les injections de Toxogonin ne devraient alors pas être renouvelées.

Les conditions d'intoxication, notamment la nature et la quantité d'organophosphorés absorbés ainsi que d'autres facteurs, varient d'un cas à l'autre, rendant impossible une prévision fiable de l'ampleur de l'effet antidote induit par Toxogonin dans un cas particulier. L'utilisation de Toxogonin en cas d'intoxications par des organophosphorés est en principe utile pour assurer le meilleur contrôle possible de l'intoxication dans le cadre de son traitement global. Des surdosages doivent alors être évités (cf. rubrique «Surdosage»). Si le traitement par Toxogonin est effectué conformément aux recommandations, un danger supplémentaire pour la victime de l'intoxication est improbable.

Compatibilité avec des solutions pour perfusion
Toxogonin (250 mg) est compatible avec 250 ml de glucose (5%) ou 250 ml de solution saline physiologique (NaCl 0,9%) pendant 24 h.

Contre-indications
Intoxications par des insecticides du groupe des carbamates (p.ex. aldicarbe = Temik® 5G). Toxogonin est alors inefficace ou risque même de renforcer l'effet des carbamates. Dans ces cas, seuls l'administration d'atropine et un traitement symptomatique sont envisageables.

Toxogonin ne doit pas être utilisé chez des patients hypersensibles au chlorure d'obidoxime.

Mises en garde et précautions
Aucune.

Interactions
Aucune interaction connue à ce jour.

Grossesse/Allaitement
Grossesse
Jusqu'à présent, il n'y a pas d'expérience clinique suffisante concernant l'emploi de Toxogonin pendant la grossesse. Dans un cas, une femme enceinte a reçu de l'obidoxime (1'250 mg en 24 h) au cours du 5e mois de grossesse, sans que ce traitement n'ait eu d'effets néfastes sur la mère ou l'enfant.

Les ampoules de Toxogonin ne doivent pas être administrées pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement
On ignore si Toxogonin passe dans le lait maternel.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines
Non pertinent.

Effets indésirables
En raison de la nature de ce produit, il n'existe pas de données d'essais cliniques permettant d'estimer la fréquence d'effets secondaires.

Troubles du système nerveux
Trouble gustatif* (goût mentholé), engourdissement**.

Troubles cardiaques
Elévation de la fréquence du pouls*, élévation de la pression artérielle*, troubles du rythme cardiaque**.

Troubles gastro-intestinaux
Sècheresse buccale*.

Troubles hépato-biliaires
Ictère cholestatique** (après administration de 3'000 à 10'000 mg au cours de 1 à 3 jours), troubles de la fonction hépatique** (en cas de dosage supérieur à 2'000 mg).

Troubles muscosquelettiques, du tissu conjonctif et des os
Faiblesse musculaire*.

Troubles généraux et accidents liés au site d'administration
Sensation de chaleur*, sensibilité au froid*.

Investigations
Changements ECG**.

* Chez des sujets sains, ce symptôme a disparu spontanément en l'espace de deux heures.

** Chez les patients présentant des intoxications par des organophosphorés, une contribution de Toxogonin au symptôme ne peut être exclue.

Surdosage
Un dépassement important de la dose individuelle ou totale recommandée de Toxogonin peut induire un effet inverse consistant en une inhibition supplémentaire des acétylcholinestérases accompagnée d'une aggravation des symptômes d'intoxication. Ce risque est particulièrement important s'il existe simultanément dans l'organisme des concentrations élevées de Toxogonin et d'importantes quantités d'organophosphorés. Dans ce cas, comme lors d'intoxications sévères par des organophosphorés, il faut envisager une hémoperfusion ou une exsanguino-transfusion.

De plus, en cas de surdosage important, Toxogonin peut contribuer à des troubles passagers de la fonction hépatique.

Propriétés/Effets
Code ATC: V03AB13

Mécanisme d'action/pharmacodynamie
Le chlorure d'obidoxime peut réactiver les acétylcholinestérases bloquées dont la fonction est inhibée par les insecticides organophosphorés. Toxogonin est un antidote causal, car il combat l'origine des signes d'intoxication provoqués par les organophosphorés (inhibition des acétylcholinestérases et accumulation subséquente d'acétylcholine). Toxogonin peut judicieusement compléter le traitement symptomatique indispensable de l'intoxication par les organophosphorés par l'atropine.

Champs d'application: intoxications par des insecticides appartenant au groupe des organophosphorés (alkylphosphates, alkylthiophosphates, esters d'acide phosphorique, esters d'acide thiophosphorique), p.ex. parathion = E 605® forte, pour lesquels les acétylcholinestérases inhibées peuvent être réactivées par l'antidote spécifique Toxogonin.

Symptomatologie de l'intoxication aiguë par les organophosphorés
On peut suspecter une intoxication par des insecticides organophosphorés en présence de signes d'excitation parasympathique tels que: myosis (éventuellement absente!), bronchospasme, vomissement et diarrhée, bradycardie, coliques et collapsus. En font

également partie les symptômes suivants: convulsions ou fasciculations musculaires, dépression respiratoire, oedème pulmonaire, coma.

Dans des cas moins sévères, il est justifié de suspecter une intoxication par les organophosphorés dès l'apparition des symptômes suivants: vertiges, troubles visuels, faiblesse, asthme, nausées, sueurs, vomissements.

Pharmacocinétique

Absorption/distribution

Chez des patients présentant une intoxication par les organophosphorés, des taux plasmatiques de 3,6 à 7,2 mg/l (10 à 20 micromol/l) d'obidoxime ont été mesurés après une administration intraveineuse de 250 mg de chlorure d'obidoxime en bolus, suivie d'une perfusion constante de 750 mg/24 h. Chez des volontaires sains, les pics de concentration sanguine d'obidoxime d'environ 6 µg/ml ont été atteints au bout de 20 à 40 min. après l'injection intramusculaire d'une ampoule de Toxogonin (0,25 g correspondent à env. 3 mg de chlorure d'obidoxime/kg de poids corporel).

Métabolisme/élimination

Présentant une demi-vie d'environ 2 heures, la substance est éliminée dans l'urine sous forme inchangée. 52% de la dose injectée ont été éliminés après 2 heures, et 87% après 8 heures.

Des résultats concernant la pharmacocinétique et le métabolisme du chlorure d'obidoxime (Toxogonin) après administration intraveineuse chez des patients victimes d'une intoxication par les organophosphorés ne sont à ce jour pas connus.

Données précliniques

Propriétés toxicologiques

Selon les expérimentations animales, le chlorure d'obidoxime est un principe actif caractérisé par une toxicité intrinsèque relativement faible et un large intervalle thérapeutique. Des signes de surdosage peuvent être observés chez l'animal après administration intraveineuse de chlorure d'obidoxime à une dose égale ou supérieure à 50 mg/kg de poids corporel. Les symptômes aigus d'intoxication se traduisent chez différentes espèces animales par une faiblesse musculaire, des paralysies et excitations motrices, une dyspnée et une paralysie respiratoire. Des similitudes avec l'intoxication par les organophosphorés concordent avec le résultat selon lequel les acétylcholinestérases peuvent être inhibées par des concentrations élevées de Toxogonin.

Toxicité aiguë

Les valeurs LD_{50} suivantes ont été déterminées pour le chlorure d'obidoxime et sont à chaque fois indiquées en mg/kg de poids corporel:

intraveineuse: souris 70; rat 133; chat, lapin env. 100; chien >70;

intramusculaire: souris 172; chat env. 200;

intrapéritonéale: souris 150; rat 225;

orale: souris>2240; rat >4000.

Toxicité subaiguë

Les rats ont toléré sans atteinte apparente de leur état de santé des injections intrapéritonéales quotidiennes de 68 mg de chlorure d'obidoxime/kg de poids corporel pendant une durée de 30 jours. Après des injections quotidiennes de 113 mg/kg de poids corporel et de 158 mg/kg de poids corporel, 30 et 100%, respectivement, des animaux de laboratoire sont morts en l'espace de 30 jours, probablement de paralysie respiratoire; des lésions organiques n'ont pas été constatées.

Toxicité chronique

Aucun résultat concernant la toxicité chronique n'est connu à ce jour.

Toxicité de reproduction

Aucun résultat concernant la toxicité de reproduction n'est connu à ce jour, exception faite du cas isolé mentionné dans la rubrique «Grossesse/Allaitement».

Mutagénicité

Dans des essais *in vitro*, le chlorure d'obidoxime n'a montré aucune propriété mutagène. Aucun résultat *in vivo* n'est connu à ce jour.

Carcinogénicité

Aucun résultat concernant la carcinogénicité n'a été rapporté à ce jour.

Remarques particulières

Incompatibilités

Aucune incompatibilité connue à ce jour. Au sujet de la compatibilité avec des solutions pour perfusion, voir la rubrique «Posologie/Mode d'emploi».

Influence sur les méthodes de diagnostic

En cas d'intoxications par les organophosphorés, l'activité des acétylcholinestérases et des cholinestérases dans le sang est diminuée. Ce résultat peut être utilisé pour contribuer à la fiabilité diagnostique. Les estérases mentionnées pouvant aussi être inhibées par des concentrations élevées de Toxogonin, le sang utilisé à des fins diagnostiques devrait être prélevé avant la première injection de Toxogonin.

Stabilité

Les ampoules de Toxogonin ne doivent pas être utilisées au-delà de la date imprimée sur l'emballage avec la mention «Verwendbar bis/EXP».

Remarques concernant le stockage

Conserver Toxogonin à température ambiante (15–25 °C). Ne pas conserver au réfrigérateur ou congeler. Tenir hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

31514 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

Merck (Suisse) SA, Zoug.

Mise à jour de l'information
Janvier 2011.

Ce texte a été approuvé par les autorités et sa publication a été officiellement accordée à la société Documed SA.© Copyright 2011 by Documed SA. Toute utilisation et reproduction sans autorisation est illicite. [22.06.2011]